



TITLE:

<講演1>DNA 修復研究から放射線障害をみる

AUTHOR(S):

小松, 賢志

CITATION:

小松, 賢志. <講演1>DNA 修復研究から放射線障害をみる. 京都大学附置研究所・センターシンポジウム: 京都からの提言-21世紀の日本を考える (第10回) 「活力ある未来の "想像" と新たな展開を求めて」 2015, 10: 5-20

ISSUE DATE:

2015-03-14

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/216962>

RIGHT:



講演 1

DNA修復研究から放射線障害をみる

京都大学放射線生物研究センター教授 小松 賢志



丁寧なご紹介ありがとうございます。トップバッターということですが、本当に私でいいのかなと、ちょっと不安ですが、決まってしまったので始めます。

タイトルは、こういうことなんですけど、最近、人はなぜ放射線に弱いのかというようなことをずっと考えていました。

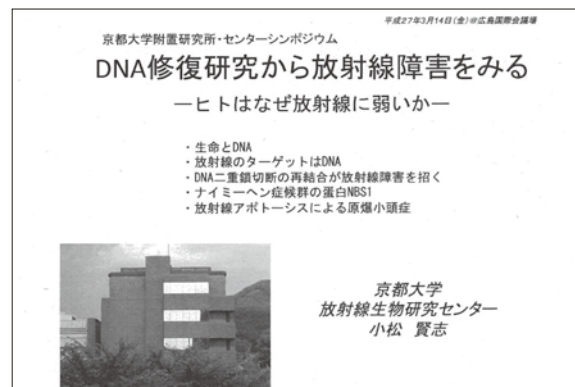
話の順番としては、DNAというのは非常に生命にとっては重要なんですよという話。それから放射線で障害を起こすのは、実はそのDNAなんですよということ、そのDNAを人の細胞は治そうとして、それが逆に放射線障害を招いているんですよということです。

それから、私が広島大学時代にクローニングしたNBS1ということに触れて、放射線の障害が起こると、いろいろなことが体の中で起こりますけど、この中に原爆小頭症の起こる原因なんかもよく刻印されているということです。そういう手順でお話ししたいと思います。

きょうは、中学生、高校生も来られるということなので、教科書的な話からスタートしたいと思います。

我々が住んでいる陸上には、人のほかにも動物がたくさんいますし、空には鳥が飛んでいますし、海には、いろいろな種類の魚がいます。また、植物も、陸上、それから海と、たくさんの種類に富んでおりまして、もう毎日見ても飽きることのないほど生物の多様性に富んでいるわけですね。これは、生命活動の30億年の歴史を通じて徐々に徐々に変わってきたものなわけなんです。

その30億年の歴史に比べれば、人の一生というのは非常に短いものですね。ですから、例えていえば、崖から眺めて、この生物の多様性を眺めて、こんなもの誰がつくったんだろうと、昔の人は非常に疑問に思ったわけで



すね。

これを解決するきっかけとなったのが、南米のエクアドルの沖合にあるガラパゴス諸島に住んでいるフィンチです。もともとは1種類の鳥だったんですけど、それが住んでいる島によって、食べ物によって、こういうぐあいにくちばしが、どんどん、どんどん変わっていった。環境に適したものだけが生き残っていて、バラエティーに富んだもの、多様性に富んだものになっていったんだということを、チャールズ・ダーウィンが言ったわけです。

チャールズ・ダーウィンは、そのガラパゴス島に行って、20年かけて「種の起源」、この「種」というのは生物の種類という意味ですね、これを著したわけです。環境に適したものが生き残っていく、自然淘汰が、こういう生物の多様性をつくっていったんだということですね。

20年かけてダーウィンは、この本を仕上げたんですけど、ただ、この本がどういうぐあいに評価されるかというのが非常に不安で、出来た第1冊目を、ハクスレーという、当時の科学思想家というんですか、その第一人者の人に送ったんですね。だけど、送って評判を気にしていたんですけど、どうもあまり芳しくないんですね。

素晴らしいという人もいたんですけど、彼が一番気にしていたハクスレーの返事は、どうもクエスチョンだったんですね。なぜかという、その自然淘汰はわかるんですけど、どうやって、そういう生物種が遺伝されていくのか、どうやって、そういう変異が起こっていくのかということについては、ダーウィンは何も言ってなかったんです。

ダーウィンは、6年後に、また別の論文を書いて、ジェミュールという概念を出したんです。これは生殖細胞です。精子や卵子の中にジェミュールというものがあって、これが体の中を回って、そこで情報を獲得して、また生殖細胞に戻って、それが子孫に伝わっていくというような考えを出したんです。

だけど、こういう考え方というのは昔からありまして、そうすると遺伝ですから、男性、女性の両方から、こういう物質が来るわけですね。そうすると、その人の遺伝は半分に、結婚して生まれた子どもは半分に失われるわけです。で、その孫には4分の1になって、どんどん、どんどん、その性質が失われて、平均化していくじゃないかということです。これに対して答えられなかったわけです。

これに答えを与えたのが、同じ時代に生きた、オーストリアにいたメンデルです。メンデルは、エンドウ豆のしわしわの豆とか、背の高い豆、背の低い豆ということで、これでメンデルの法則、いわゆる二つの因子があって、一つは優勢に発現してくるんですけど、一つは隠れている、劣勢のものとして、ずうっと子孫に伝わっていくんですよということです。これですと、生物種が子孫にずうっと伝わっていくということがうまく説明できるわけなんですけど、ただ、メンデルの発見というのは、認識されたのは100年後で、ダーウィンはそれを知らないで亡くなっているわけなんです。

この2人の発見が非常に偉大なんですけど、もう一つ大事なのは、じゃあメンデルは因

子と言ったんですけど、実際のものは何かというと、これがわからなかったんです。でも、同時代に生きたミーシャという人、ほとんど同時代じゃないかと思います。それぞれ1859年、1866年、1871年ですね。

ミーシャは、本当はお医者さんになりたかったんですけど、耳がちょっと難聴で聴診器が使えないということで生物研究を始めて、ダーウィンとかメンデルと違って顕微鏡を使って研究をした人です。

この人は、細胞の構成成分をさぐろうとして、当時、細胞培養はできなかったのです。戦争もしょっちゅうあったんですかね、それで、その戦争で傷ついた兵隊さんが怪我をしたところが膿むわけです。その膿んだところにたくさんの細胞が集まっていて、その細胞を使ってDNAというのを発見しているんです。

このDNAというのは、今では、だんだんわかってきたのは、ここに細胞があると、こういう核の中におさまって、大体10ミクロンぐらいの中に、一つの細胞に3メートルぐらいのDNAが、ここに折り畳まれているんだと、非常に長いものです。

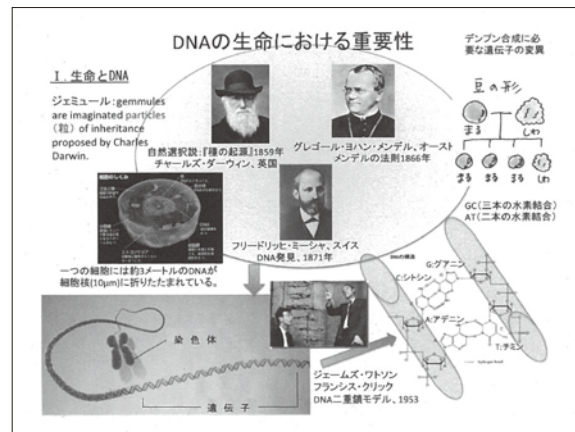
そして、こういう知識が、次に、ワトソン・クリックのモデルに行くわけです。この長いDNAは実は二重螺旋で、リン酸と、それと糖が結合した鎖で、ストランドと言います。そこから塩基ですね、シトシン、グアニン、アデニン、チミンの4つの塩基があって、シトシンは必ずグアニンと水素結合、この場合には3本の水素結合、これがちょっと重要なんですけど、後でこの話がまた出てきます。アデニンとチミンは2本の水素結合で結ばれています。

水素結合ですから、これは簡単にまた離れるわけです。これが二つの鎖が離れて、これを鋳型にして、また合成すると、子孫にこの情報がそっくり伝わるし、ここからRNAに読み込んで、そこからたんぱくをつくるということもできるということです。このワトソン、クリックから現代の分子生物学が、華々しくスタートするわけです。

ただ、これ問題なのは、ダーウィンは、この遺伝物質はパーティクルだと、粒だと思ったんです。粒のほうがずっと安定ですからね。だけど、実際には、3メートルもの長いDNA、非常に長いDNAの糸状の構造をしていたということですね。糸であれば切断されますね。これが実は放射線にとって非常に問題なんですね。

ここに若いときの私がいますけど、コロンビア大学というのは、ニューヨークのマンハッタンにある大学なんですけど、そこから30キロぐらいハドソン川の上流の北のほうに行ったら、コロンビア大学のネイビス実験室というところがあります。

この建物と、それから広大な敷地を化学会社のデュポンの創始者から寄附をしていただいたものです。ここが丘のてっぺんになって、これからハドソン川にずうっと沿っていっ



たところに、地下に加速器がありまして、そこで私は若いころ実験していたわけなんです。加速器があるんですけど、向こうは大らかで、私もそうなんですけど、近所の人たちが、非常にきれいなところで、ラズベリーか何かがあって、鳥もたくさん集まって非常に気持ちのいいところなんで、土曜日は、ここを散歩していました。

その加速器の中はどうなっているかという

と、ここに顕微鏡があって、このディッシュの中に、プラスチックのお皿の中に細胞をまいて、下から放射線を照射するんですね。マイクロビームといいます。非常に細いビームです。

これが細胞の核で、先ほどのここですね、これをちょっと染めたものです。こういうぐあいになっています。そのマイクロビームで、今ちょっといたずらに、コロンビア大学は昔キングズカレッジといって、紋章が王冠なんですね。王冠をこういうぐあいに刻んでいて王冠の文様をつくったところです。

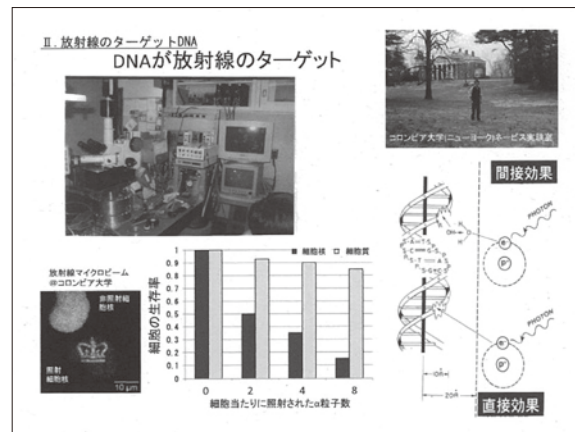
こういう装置を使うと、細胞の核と、細胞質と両方を照射することができるわけです。

細胞の核を照射すると、この赤いところですけど、細胞は非常に効率よく死んじゃいます。それに対して、細胞質を照射するとなかなか死なない、それでもちょっと死ぬんですけど、これは説明がつきまして、放射線でDNAが傷つく場合には、直接DNAを傷つける場合と、DNAの周辺にある水に当たって、そこからできたラジカルがDNAを傷つける場合、ですから、ここで死んでいくのはラジカルのせいだということですね。こちらは放射線が直接DNAに当たって傷つけるということで、これは放射線のターゲットがDNAであるということを説明しているわけなんです。

そういうぐあいに、DNAというのは3メートルもあるんですが、それが大体1個切断されると細胞は死んでしまうだろうということです。こういう概念は昔からありまして、これであれば、人はなぜ放射線に弱いのかというのが、機構が想像つくわけです。

広島、長崎の原爆被爆者のデータから、全身に4グレイ放射線が当たると半分の方が亡くなることがわかっております。グレイという単位は1キログラムに1ジュールの熱が放射線量の熱として吸収された場合を1グレイと定義していますから、例えば、70キロの人に4グレイを照射すると280ジュール、これを単位に換算してカロリーに直すと67カロリーになります。67カロリーというのは、スプーン1杯のコーヒーの熱量にしかない。体温でいくと1000分の1ぐらいの熱量にしかない。ほんのわずかのエネルギーで人は死んでしまうというのは、DNAがターゲットで、DNAが障害を起こすから細胞は死ぬ、その結果として人が死ぬんだということは想像がつくわけですね。

ただ、一つ問題がありまして、4グレイというのを物理学者が計算すると、エネルギー



としては、細胞1個で160個の二重鎖切断、DNAの鎖の切断を起こすことができるんですね。当時、1個でも起こると細胞は死ぬと思われていたのが、160個も起こさないと死なないというのは、どういうことか。もしかすると、これは再結合するのではないだろうかということ、再結合と修復ですね。再結合を修復という言葉を使ったりもしますが、そういうぐあいに考えて、これがしばらく論争が続きました。

もう少し詳しく言いますと、DNAは二重鎖ですね、この1本鎖が切れるのは1本鎖切断、それから両方が切れるのを2本鎖切断とか二重鎖切断とかと言います。

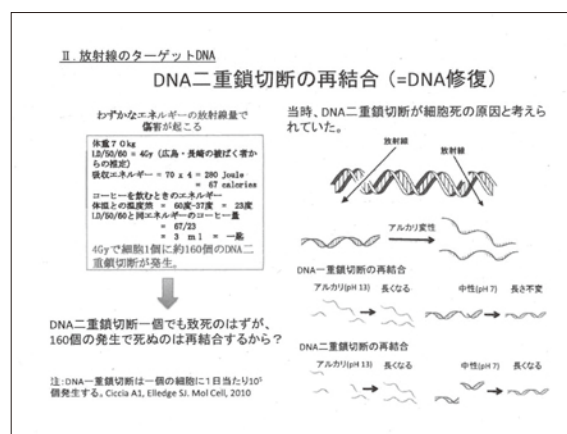
1本鎖切断はほとんど問題にならないことは、これはわかっています、我々の細胞では、放射線に被曝しなくても、1日当たり1個の細胞に10万個ぐらい毎日毎日、こういうのができているのがわかっています。ここが切断されても、もう一方の一重鎖DNAのほうが傷がないわけですから、これを鋳型として簡単に合成し直すことができるわけです。

問題なのは、この二重鎖切断なんですけどね。この両者を分ける方法があります。これは、アルカリで変わるんですね。二重鎖切断は、水素結合で弱い結合をしているということを言いましたけど、これをアルカリ処理しますと、この二重鎖が分かれて一重鎖になります。それで長さをはかってみたわけなんです。

DNA一重鎖切断がこれです。これをアルカリ性になると、ここで切断が起こって、これが再結合すると3本が2本になるからDNAが長くなる、あるいは大きくなるということがわかりますね。ところが、中性で、これをばらばらにしないで二重鎖のままでやると、これは長さが変わらないわけですね。

二重鎖切断の場合には、アルカリ性になると、やはり4本が2本になるので長くなる、重くなるんですね。ところが中性にすると、一重鎖切断と違うのは、これが再結合しますから長くなる、重くなるということですね。この中性の条件で、このDNAの大きさを測ってみれば、両者は簡単に区別できるはずです。超遠心機という1分間に10万回転ぐらいでブーンとこう回すんです。プラスチックのディッシュに入れて、これを回転させますと、大きいDNAは遠心力で下のほうに行きます。小さいDNAは上のほうに行きます。こちらが下のほうです。これが表面のほうですね。

こういうパターンを示すんですけど、ここを見ただけであればいいんですけど、これは大腸菌に放射線を20キロラド、昔の単位ですけど、今の単位でいうと200グレイという単位を照射したものです。そうすると、照射前はここにあったと、そして、照射すると表面に来るからDNAは短くなるわけです。先ほど、DNAは切断されるということで、これは説明がつくわけです。



40分たつと、これが元に戻ってきますという事です。アルカリ性で照射すると戻ってきますよということで、これDNA一重鎖切断を見ているんじゃないだろうかということですね。

今度、ここに中性で見てみますと、変わってこないから、一重鎖切断を見ているということになるわけです。だから、DNA二重鎖切断は再結合しないんだと当時は考えられて

いた。私の学生時代は、教科書にもそう書いてあったし、そういうぐあいに教わってきました。

ところがね、いや違うんだという人がいまして、広島大学の原医研で亡くなった澤田昭三先生です。私の前任の教授なんですけど、その先生は、これが照射前、照射後、そして照射した後でも、こういうぐあいに戻ってくるから、DNA二重鎖切断は再結合するんだというようなことを、これはマウスの細胞を使って彼は唱えたわけなんです。

だけど、非常に難しかった。というのは、この実験データを出した人は、アメリカのアカデミーの会員で、非常に学会に影響力を持っていた人なんです。澤田先生が幾ら頑張っても、これはなかなか認められなかったんです。我々だったら、そういう厄介な問題は、ちょっと動物の実験材料の種類が違うから何とか言って、そこは外して自分の研究論文を展開するところなんですけど、澤田先生は頑張ったんです。

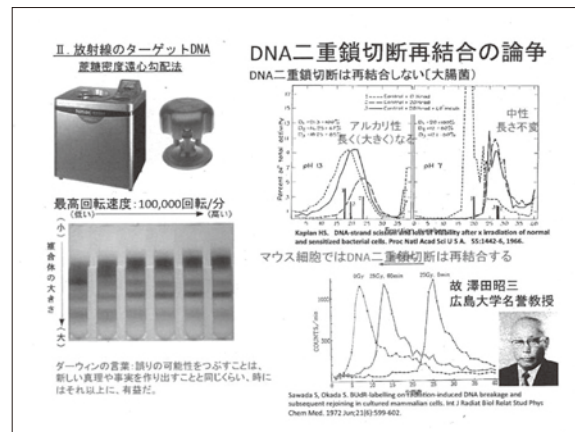
チャールズ・ダーウィンは、こんなことを言っています。誤りの可能性を潰すことは、新しい真理や事実をつくり出すことと同じくらい、時にはそれ以上に有益だということですね。本当は澤田先生のやり方が正しいんですね。ただ、証明ができなかった。

なぜかという、こういうぐあいに修復されるんなら、ダーウィンはハクスレーに言われたのと同じです。あなたの言っていることはわかるんですけど、じゃあ、どうやってそれが起こるんですかというようなことですね。現象としては正しいんですけど、じゃあ、どうやってそういうことが起こるんですかというのがポイントですね。

当時、これは1966年ですから、50年前には、とてもそんなことはわからなかったです。それがわかってきたのは、この10年から15年ぐらいの間です。

やり方としては、二つの方法があります。人工的に化学薬品で処理して、放射線感受性の細胞をつくるというやり方です。これは実は最初につくったのは日本人なんです。佐藤弘毅先生という人なんですけど、彼は化学薬品で処理して1万個の細胞を丁寧に調べて、その中から1個の放射線感受性の細胞、M10という細胞をつくり出しています。

それから、もう一つのやり方は、もともと放射線に弱い病気というのがあるんですね。一番有名なのは毛細血管拡張性運動失調症という、ちょっと長ったらしい名前ですけど、日本にもいる患者さんです。それから、ナイミーヘン症候群です。私は、これ実は両方に



ここで大事なのは、たくさんの放射線感受性の細胞をつくったんですけど、すべて、この「すべて」というのが大事なんですけど、すべてがDNAの修復のたんぱくであったということです。ミトコンドリアや細胞膜、それはいっぱいあるわけですけど、すべてがDとです。先ほど放射線のターゲットはDNAうなものです。

この結果からわかったのは、この放射線感受性の細胞は、一つはDNA一重鎖切断にかかわるもの。これは、一重鎖切断が近くで2個起こると二重鎖切断になるから、これはわかりますね。それから、二つのグループに分かれるんですと、相同組み換え修復というのと、それから非相同末端再結合、ちょっと名前が長いんで嫌なんですけど、そのまま使います。相同組み換え修復と非相同末端再結合があるということが、この機構からわかります。

これは、どういうものかということ、きょうのお話では重点的に説明したいんですね。その前に基礎知識として、細胞の細胞周期についてお話しします。

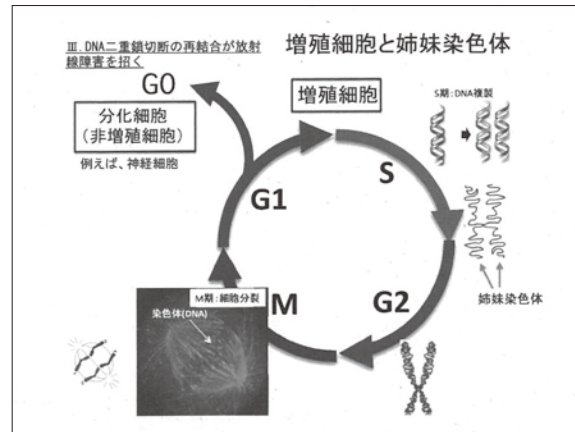
細胞を顕微鏡で眺めていると、こういうように細胞が分裂します。ここに、今青色のところはDNAです。中心体があって、これがえいやっと両方に引っ張って、二つの娘細胞に今分かれていくところです。これを顕微鏡で見ると、1時間ぐらいの細胞分裂期があって、後は細胞は24時間ぐらいじいっと何もしないんですね。それで、間期というような言葉を昔は使われました。

そのうち、ニューヨークのロングアイランドのところにブルックヘブン国立研究所というところがありまして、そこでDNA成分のチミジンを放射性物質でラベルすることができました。それを見ますと、この何もしてないと思われていた間期のある特定の時期にDNA合成をするんですよということがわかりました。

合成の英語でシンティシス (synthesis) と言います。その頭文字をとってS期と言います。この時期にちょうどDNAが、子孫に分けるために自分のDNAを1コピーから2コピーにするわけです。ただ、2コピーにするだけじゃなくて、しばらくは人のへその緒みたいに、あるところでくっついてます。この両者を姉妹染色体、まだこの段階でははっきりしないんですけど、姉妹染色体、これがずうっと分裂期に近づくと、ここでこういうX型、教科書に出てくるようなX型になるわけなんですね。この姉妹染色体はS期とG2期にできるものでG1期にはあり得ない、存在しないということです。



それから、人の体の大部分の細胞は、ずっとこういう分裂しているわけではありません。例えば、典型は神経細胞なんですけど、分裂するとそれが分化して神経になっていて、もう二度と分裂することはないわけですね。こういうのをG0と言います。従って、ここでは姉妹染色体がないわけですね。むしろ、こういう姉妹染色体があるのは、骨髄とか皮膚の細胞とか、小腸とかですね、特殊なものだと言っていいかもしれません。多くの細胞は分化して増殖しておりません。



それで、先ほどの放射線感受性の細胞を使ってわかったことは、DNAは再結合しますが、それには二つのやり方があって、相同組み換えと非同末端再結合があります。

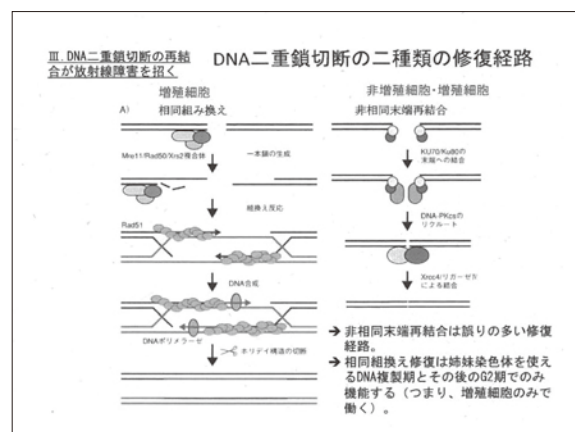
相同組み換えというのは、これを二重鎖だと思ってください。ここで切断が起こると、この情報がなくなるわけですね。そうすると、どこから情報を入手するかというと、先ほど出てきた姉妹染色体ですね。もう一つ全く同じものが近くにあるはずですね。その情報を利用するんですね。そこに入り込んでいって、これを鋳型にしてDNA合成して、両方DNAを合成する。あとは最後で結合酵素でガチャんと、こうくっつけるということですね。これでやると完全に元のものにつくることができます。

ところが、神経細胞みたいなものは姉妹染色体がないわけですね。どうするかというと、しょうがないから、このままガチャんとくっつけます。これを非同末端再結合と言いますね。相同な部分がないんだけど末端で再結合すると、字のとおり、そのままなんです。ただし、これをやると、この遺伝情報が放射線に潰されているわけなんです。ないのに結合するから、これは誤りの多い修復経路だと予想されます。

それから、繰り返しますけど、非同末端再結合修復というのは、絶対に姉妹染色体が必要ですと。これが二つの大きい特徴です。

それで、私が、長崎大学に原爆後遺障害医療研究室、今は研究所になったんですね。そこで研究してですね、放射線感受性のSCID細胞のDNAの再結合をずっと見たものなんですね。放射線照射して、1時間、2時間、3時間、4時間とやっていると、こう回復していくんですね。放射線感受性の細胞も回復していくんですけど、途中で止まってしまう。

これを見たときに、私にはわからなかったことが二つあった。最初予想したのは、放射線感受性細胞は修復ができないならここで止まるんじゃないかと思った。しかし、途中ま



で回復できるということが不思議だった。

それから、もう一つ不思議だったのは、これ 50 グレイという放射線を与えていますから細胞は死滅しているはずですが、4 グレイで全身に浴びると半分の方が亡くなるというのに、50 グレイも照射したわけですから細胞は死んでしまう。それにもかかわらず、ちゃんと修復が起こるのはどういうことですか。

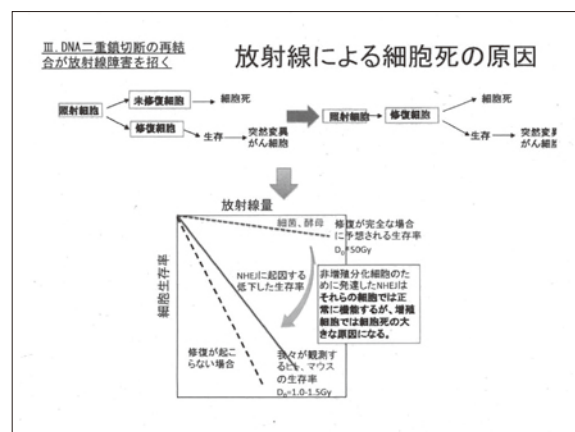
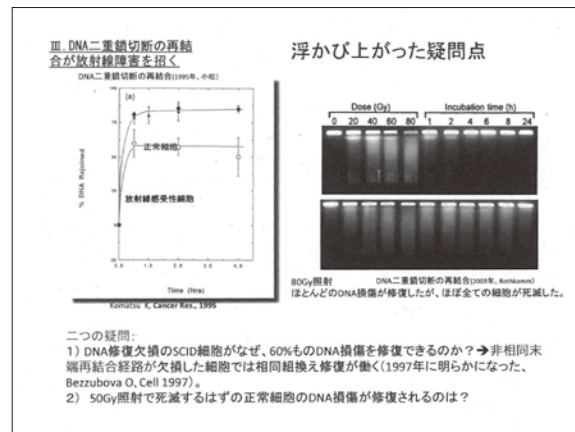
前者については、その数年後に、修復には 2 種類あるんですよと、今、私が見たのは片方の経路だけ潰れているんだから、片方を使ってまた修復できるんですよと、これで説明できるわけなんです。しかし、もう一方の疑問はずっとわからなかったんです。

だけど、2003 年に、ドイツのグループがまた別の方法を使いまして、これを実験します。80 グレイを照射すると、こちらが大きい DNA で、こちらが小さくなります。DNA が小さくなるから、スミヤーと言いますが、下のほうにこう移るわけなんです。これが 1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、24 時間たつと、完全に修復されて元に戻ってしまいます。これ 80 グレイ照射しますと、ほとんどの細胞が死んでいるのに修復はしっかりと起きているんじゃないかと、これは当時の常識では説明できなかったんです。

こういうことじゃないかというぐあいに、私は考えています。一般的には、細胞を照射すると未修復の細胞が死んじゃう。修復細胞は生存するし、その生存した中にもし誤りがあると、突然変異や、がんになるんだと。がんになるためには、その細胞が生きてなければいけないので、1 から修復細胞のほうから来るんだらうというぐあいに考えられます。実はそうじゃないんですよ。すべての細胞が修復されるんですよ。すべての細胞が修復されて、修復の結果として細胞が死んじゃいます。そして、生きている細胞の中から、こちらは同じなんですけど、がん細胞や突然変異ができるんだと、こういうぐあいに考えたら、先ほどの結果はうまく説明できます。

これは、別の図で示すと、我々は生存曲線と言いますが、横軸が放射線量で、こちらが生き残った量です。放射線を多く照射すれば細胞の生き残っている割合はずうっと少なくなっていくわけですね。

で、これが修復すると、ここまでずうっと戻ってくるわけですね。多くの細胞が生き残らなければいけないんですけど、この NHE J というのは、相同組み換え修復と書き直すのをちょっと忘れたようですが、修復の結果、細胞が死んでしまいますよと、それで、非相



同末端再結合の機構を持たない細菌や酵母は、死ぬことはなくて、ずうっと生き残って放射線抵抗性になります。

人の放射線感受性は、この傾きですね、D0と言いますけど、1から1.5の範囲なんですけど、酵母はその50倍ぐらい、放射線に強い。この修復機構、非相同末端再結合という機構を持たないために、この細菌や酵母は放射線に抵抗性なんです。しかし、人はこういう修復機構を持つために感受性になるんですよということが想像がつく。

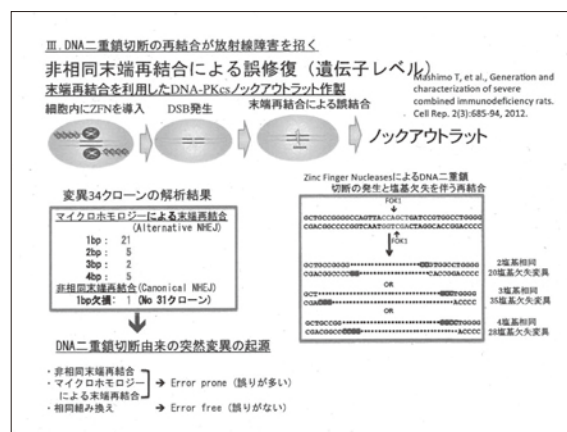
それで、ここまでではわかったとしても、なかなかこれを証明できなかったんです。ここ数年、CRISPRとか何かのそういう特定の領域のDNA二重鎖切断を入れる技術が発展しました。放射線の場合には、どこで二重鎖切断が起こるかわからないものですから解析のしようがなかったんです。最近のこういう遺伝子の工学の進歩で、特定の部位で二重鎖切断を入れられるようになりました。

これは京都大学の隣の研究室に真下先生という方がいて、協力してくださいよということで、一緒にやった時の、彼のデータを紹介します。ここで切断を起こします。そして、それが原因でできた突然変異を見てみますと、この場合にはここにCCというのがありますしね、それから、ここにGGとありますしね、こことこの間が塩基がぶっ飛んだ、20塩基ですね。20塩基が飛んで、CCとGGが再結合したわけです。

注目してほしいのは、ここにCCがあって、ここにGGがあるんです。そうすると、CとG、それからCとGというんですね、これは水素結合を起こせる配列です。それから、同じようにこちらのほうは、ここにGCCとあって、こちらにCGGとありますね。こことここで切断が起こった。ここで切断が起こって、この間、35塩基が飛んで再結合したということですね。そういうように突然変異体ができたといいなんです。見ると、やはりGCCの相補する反対側のDNAにはCGGとあって、GとC、CとG、CとGというんですね、ちょうどよくできていますね。それから、同じように、この変異体を見ても、このGGCCとCCGGというの、必ずこういうぐあいにペアをつくるんだということですね。

これは、GとCだけ今お見せしたんですけど、AとTも少ないですけど、できています。これはなぜ少ないのかというと、GとCが一番最初に言いましたですね、水素結合が3本あるのに、AとTは水素結合2本しかない、結合が弱いんですね。ですから、GとCが優先的にこういうぐあいに再結合するんだと。これ、ワトソン・クリックのモデルに合っているわけです。

こんなことでも、研究者というのは嬉しくなるんですけど。こういうものを全部調べてみると、真下先生が持っていた34クローンを解析しますと、こういうぐあいにすべてが、

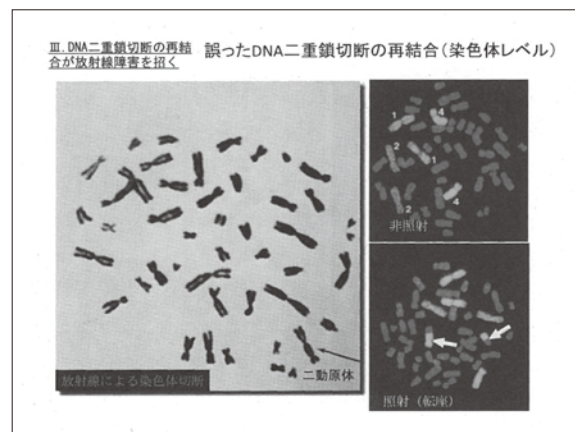


これは、1塩基のこういうマイクロホモロジーと言います、このマイクロホモロジーを利用したのが21クローン、それから2塩基、3塩基、4塩基と、ほとんどが、このマイクロホモロジーを利用して結合するし、それから、先ほど言いましたように、カチャンとそのまま結合してしまうんですね。

大事なのは、こういう変異体の中に、相同組み換え修復の間違えで起こったと思われるものは一つも含まれてないということです。ですから、非相同末端再結合(NHEJ)が、細胞死を起こしているんですよ。この場合には、20塩基とか35塩基とか28塩基というのは飛んでしまったんですけど、放射線の場合には、解析した例は非常に少ないんですけど、私の知っている限り4つの変異体だけ解析しているんですけど、すべてが非常に長いDNAが飛んでしまって再結合する。その長い部位が、長ければ長いほど、その中には大事な遺伝子があるわけですから、その細胞は死滅してしまう。だから、放射線を照射すると、こういう非相同末端再結合が起こって、その結果として細胞が死んでしまうんだと。

もう一つ、もっとわかりやすいのは、非相同末端再結合というのは、何でもべたべたとくっつく性質があるんです。そこで、隣の染色体にくっつくと、これ二動原体といって、動原体は通常1個でないといけないんです。ここを起点にして細胞で分かれるわけなんですから。これ2個ありますから、細胞分裂がうまくいかない、それで死んでしまう。

それから、これは、1番、2番、4番染色体を黄色に染めているんですけど、照射すると、こういうモザイク、黄色とダイダイと混ざったのがある、これ転座と言います。この中に大事な遺伝子があると、これも細胞が死んでしまうか、あるいは逆に非常に活性化して異常増殖して、がんになるということがわかっております。



そういうぐあいに、非相同末端再結合というのは、非常に悪い修復なんですよということなんです。それから、もう1点、私が昔から疑問に思っていたのは、先ほどミーシャの時代には、培養細胞ができなかったということを言いましたが、できるようになったのは1956年なんです。パック&マーカスという人が初めて培養細胞をつくりまして、そこで放射線を照射して生存曲線を描きました。そうすると直線ではなくて、最初なかなか放射線で死なない領域があって、それからずうっと直線的に死んでいきます。こういう低い線量のところに放射線の強い領域がありますよということですね。これは人の細胞を使ってみました。

その後、これハムスターの細胞を使っても、やはり同じようなことが、ここに抵抗性のところが出てきますね。その後は、誰がやってもこういうぐあいに放射線に抵抗性な領域が出てくるんですけど、これがなぜ起こるのかというのは、ずっと説明はできなかったんですね。

うちの大学院生が、先ほどの非相同末端再結合と相同組み換え修復を今度定量的に測ってみました。そうすると、予想されたように、非相同末端再結合は放射線の線量とともに活性化していった、これで細胞を殺していくんだということです。

それから、相同組み換え修復というのは、これは、こことパターンが違って、2グレイか3グレイぐらいのところで、もう飽和して、

それ以上は有効でなくなりますよ。逆に言うと、この1グレイ、2グレイのときには、相同組み換え修復が働いていて、両方の修復が働いているから放射線に抵抗性になります。

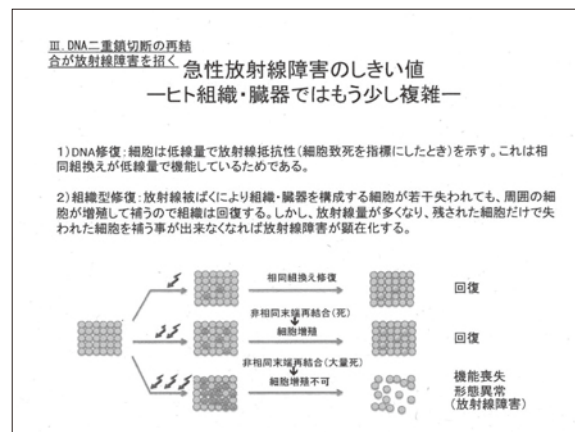
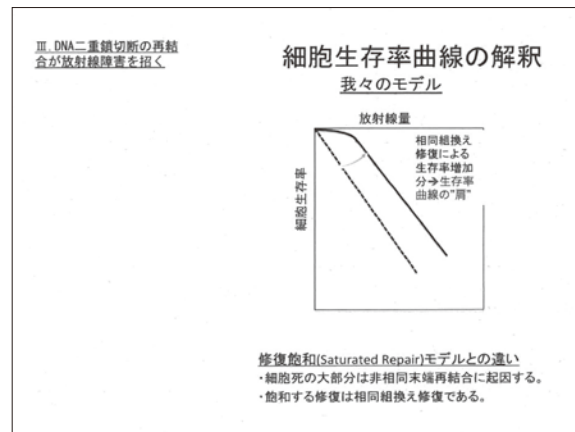
この2グレイ、3グレイ、これが相同組み換え修復によって放射線抵抗性になるし、こちらも相同組み換え修復で、ここは抵抗性なんですけど、もう相同組み換え修復は4グレイ、5グレイになると力尽きちゃって、修復能力がなくなってしまう。非相同末端再結合の思うがままに細胞が死んでいくんだということです。これもうまく説明できるようになったということです。

そういうのは概念として、そうなんだけど、実際に何かの役に立つんですかねということになるわけです。人の組織の場合には、もうちょっと複雑なことが、どうも起こっているみたいで、これを組織だと思ってください。細胞がたくさんありますね。低い線量になると、ここで二つ、ここが傷がついたとしますと、相同組み換え修復でこれは治すことができます。ちょっと色変えたつもりだったんで

すけど、あまり違いが見えないですけど、まあ、回復したと。もうちょっと放射線量が高くなると、相同組み換え修復がもう使えなくなります。そうすると、細胞は死ぬんですね。だけど、死ぬんだけど、周りにはたくさんの細胞がありますから、死んだ細胞の隣の細胞が増殖して、これを埋め合わせをしていきます。これを組織型修復というような言い方もします。これも治ってしまいます。だけど、それ以上高い線量を超すと、もう隣の細胞が埋め合わせることができなくて細胞は死んでしまう。臓器の形も変わって、いわゆる放射線障害が起こるんだということです。

先ほどは、ここを説明したんですけど、体の中ではもうちょっと複雑なことが起こる。でも、高い線量になると死ぬということで、低い線量は死にませんよということがわかりますね。

これは、よく知られているのが腸の細胞です。腸は管ですけど、ここから、外側から中



に絨毛というのがあって、ここから水や養分を吸収しているわけなんです。食べ物から出た養分を吸収するわけです。

この絨毛は、どうやってできるかという、下に、これもまた難しい字ですね、腺窩というところがあって、ここに幹細胞があるんです。これが分裂して、押し上げていって、徐々に徐々に押し上げていって、最後はこう脱落していってなくなる。ここからここまで行間に、人では1週間、マウスでは3・5日といいます。マウスは3・5日後にきっかりと死ぬので、3・5日死というような言い方もします。

放射線が当たると、この細胞は分裂できない。だけど、こちらはどんどん、どんどん脱落していくもんですから、ここから穴があきます。これは、組織図で見たものなんですけど、絨毛がこうきれいにできていますけど、放射線照射すると、もう絨毛が跡形もありません。そして、ここに穴があくから血が出てきます、そして感染します。それが原因で亡くなっていきます。これは、広島原爆でも分かっていたことです。

きのう紙屋町の福屋の前を通ったんですけど、昔から多分、福屋はあそこにあったんだろうと思います。原爆が落ちた後に、8月6日に原爆が落ちて、たくさんの人が、あそこに収容されたんですけど、そのうち赤痢が発生したということで、8月9日に陸軍の軍部から、そこを隔離病舎として使いなさいということで、2階と3階は隔離病舎として使いました。8月の17日に、実際にそこに患者さんが赤痢が発生したからというので収容されました。

だけど、これは赤痢じゃなかったんです。原子爆弾災害調査報告集というのがありまして、原爆が落ちて、9月に京都から、その原爆の性質を調べるためにチームを組んで広島に来たんです。そのうち、大野ですから宮島のあたりですかね、あの辺で枕崎台風の土砂崩れで11名の方が亡くなっています。この報告集は20年12月に出されていますから、この故真下先生というのは、その枕崎台風で亡くなった先生です。それから、助教授の大久保先生、講師の西山先生、それから島谷先生が亡くなっています。

報告集は20年の12月に出たんですけど、実際にこれが発刊されたのが1953年ですから8年後です。これはGHQが、この出版を禁止したということと、学術振興会がお金がなかったんで、ずっと発刊がおくれたんです。

この原本がうちのセンターにありますので、それを読んでみますと、この報告集の中に、



それから、ごく最近ですね、ハーバード大学のグループが、こちらにチェックポイントを開始したら停止しなければいけないわけですけど、停止のシグナルを与えるのが、こ



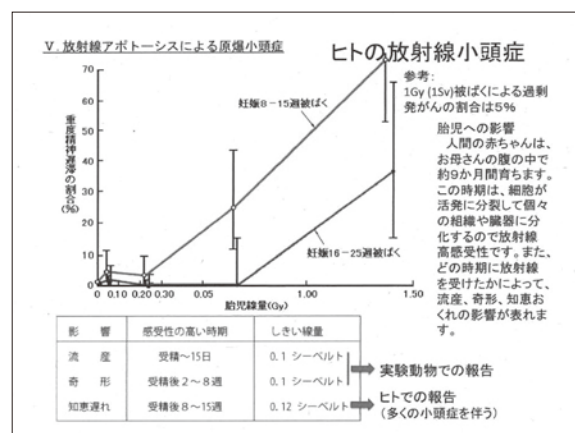
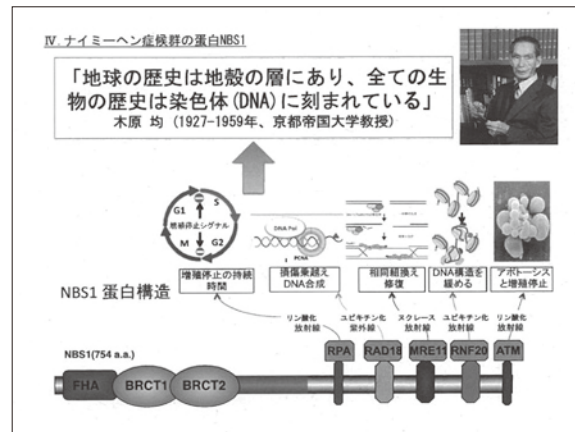
ここにあります。遺伝子の中に、こういうぐあいに幾つかの機能を示すところがありまして、京都大学の木原教授はですね、地球の歴史は地殻の層にあり、すべての生物の歴史は染色体に刻まれているというようなことを言いました。まさに私は、そのとおりだと思っています。これが、放射線を照射したときに細胞の中で起こることなんですよ。

先ほどまで延々長々と説明したのは、ここを私は、相同組み換え修復、ここのところを説明していたにしかすぎないんですけど、もっとたくさんのが細胞の中では、どうも起こっているらしいんですね。

それで、その例として、一つは、胎児への被曝を話をしたいと思います。福島で事故が起こったときに、私のような基礎研究者でも何か手伝ってほしいということで情報が入ってくるわけです。そうすると、その中に、消防士さんが全国から集められて、その消防士さんの中に女性が入っていたんです。消防士さんに女性が入っているというのは、ちょっと想定外で、考えてみたら当たり前なんですけど、消防士さんというのは救急車もかかっているわけですから、女性が入っていて当然なんですけど、女性が入っていると、放射線防護でまずいことが起こるんですね。

なぜなら、胎児は、もし、その消防士さんが妊娠していると、胎児が非常に放射線に弱いんですね。今までの研究から、胎児は低い線量で流産、奇形、知恵おくれが出ることがわかっております。だけど、この流産と奇形は、これは人では観測されてません。唯一わかっているのは知恵おくれが出るとは、広島の実爆小頭症の研究からわかっております。これがまた非常に低い線量で起こります。1シーベルト、1グレイの被ばくで50%の頻度で起こります。がんは1グレイで5%起こりますね。その10倍の頻度で原爆小頭症が起こるといって、非常に高い頻度で起こる。それから、先ほどの小腸とは違って、ここが非常に低い線量から起こります。なんと、0.12シーベルトでも起こりますよということで、先ほどのDNA修復では説明できないんですね。

これがアポトーシスとかかわりますよというようなことなんです。アポトーシスというのは自爆死です。ちょっと傷がついたら、もうこれは細胞は諦めなさいと、諦めて、細胞に死になさいと指令を出すんですね。それは、将来がんになったり悪い影響が出るのをおそれて細胞が行う健全な機能だと思われています。



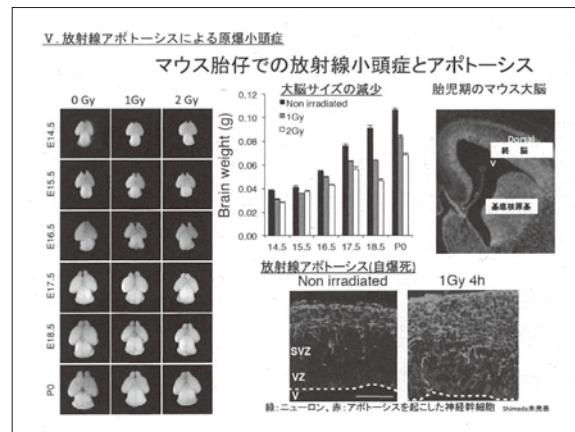
我々も、人を使うわけにいきませんから、マウスを使って実験すると、放射線を照射すると、生まれてきたときにちょっと小さいんですね。そして、マウスの脳のここをこう切つてやると、横から見たものなんですけど、脳がここで分裂して、神経がどんどん、どんどんこう上のほうに積み重なっていくわけです。そこを見てもみますと、放射線照射すると赤いのがいっぱい出来てきます。これはアポトーシスを起こした細胞を染めたんです。ですから、先ほどの放射線のアポトーシスが、脳では高頻度に起こっているということがわかんと思います。

簡単に脳ではアポトーシスを起こすために、これ1グレイの照射で、しかも非常に短期間、4時間後にこれが起こってますから、高頻度にアポトーシスを起こすことがわかります。これが原爆小頭症、放射線小頭症の原因であるというのが、この4、5年の間にはつきりしてきました。

話をまとめますと、自然というのは素晴らしいものであると、全面的に我々は受け入れなければいけないんだけど、たった一つ、私は間違いがあるというのは、その遺伝情報をDNAに刻んでしまったこと、このために放射線に人は非常に弱くなってしまったんだと。なお悪いことには、人はそれを治そうとして、非相同末端再結合を使ってしまうんだということですね。

非相同末端再結合がなければいいんですけど、だけど、ないと我々の大部分をつくっている分化した細胞は修復できなくなるわけです。そのためには必須なものですから、まあ言ってみれば、人が放射線に弱いのは生物進化の必然ともいえるんだということですね。

最後に、NBS1の話をしてしまいましたが、我々がクローニングした遺伝子の中に原爆小頭症とか放射線の中で起こっていることがしっかりと刻み込まれていますよというようなお話をしました。以上です。



まとめ

・長い糸状化合物のDNAは放射線により容易に切断される構造である(DNA二重鎖切断)。

・ヒトが放射線に弱いのは、非相同末端再結合を行うからである(相同組換え修復だけをを用いる細菌や酵母はD₀の比較で50倍以上の放射線抵抗性)。非相同末端再結合は、分化細胞(例えば神経)の修復に必須であるので、ヒトが放射線に弱いのは生物進化の必然とも言える。

・DNA二重鎖切断の修復には、細胞増殖停止(チェックポイント)、DNA構造弛緩(クロマチン・リモデリング)や自爆死(アポトーシス)を伴う。これらは放射線感受性疾患ナイミヘン症候群の原因遺伝子NBS1(広島大学で我々がクローニング)に刻印されている。